

• 论 著 •

结直肠癌组织中 CHIP、FAT4 表达及临床意义*

田 宇,何师茜,周晓倩[△]

贵阳市第一人民医院消化内科,贵州贵阳 550000

摘 要:目的 探讨结直肠癌(CRC)组织中热休克蛋白 70 羧基末端相互作用蛋白(CHIP)、脂肪非典型钙黏蛋白 4(FAT4)表达及临床意义。方法 选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月在该院诊治的 92 例 CRC 患者作为研究对象。免疫组化检测 CRC 组织和癌旁组织中 CHIP、FAT4 表达。Spearman 秩相关分析 CRC 组织中 CHIP 与 FAT4 表达的相关性。Kaplan-Meier 曲线分析 CHIP、FAT4 表达与 CRC 患者生存预后的关系。Cox 比例风险模型分析 CRC 患者预后影响因素。结果 相比于癌旁组织,CRC 组织中 CHIP 阳性率较高[65.22% (60/92) vs. 10.87% (8/92)],FAT4 阳性率较低[28.26% (26/92) vs. 89.13% (82/92)],差异有统计学意义($\chi^2=63.075, 70.300, P<0.001$)。CRC 组织中 CHIP 与 FAT4 表达呈负相关($r=-0.781, P<0.001$)。与 TNM 分期 I~II 期、高中分化、无淋巴结转移的 CRC 组织中 CHIP、FAT4 阳性率比较,TNM 分期 III 期、低分化程度及有淋巴结转移的 CRC 组织中 CHIP 阳性率较高,FAT4 阳性率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHIP 阳性和 CHIP 阴性患者 3 年生存率分别为 48.33% (29/60), 78.13% (25/32), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.709, P=0.010$)。FAT4 阳性和 FAT4 阴性患者 3 年生存率分别为 81.25% (13/16), 53.95% (41/76), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=5.124, P=0.032$)。TNM 分期 III 期、低分化程度、有淋巴结转移、CHIP 阳性是影响 CRC 患者预后的危险因素,FAT4 阳性是预后的保护因素。结论 CRC 组织中 CHIP 表达升高,FAT4 表达降低,两者表达与 CRC 不良临床病理特征有关,有助于评估 CRC 患者的生存预后。

关键词:结直肠癌; 热休克蛋白 70 羧基末端相互作用蛋白; 脂肪非典型钙黏蛋白 4; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.005

中图法分类号:R735.34

文章编号:1673-4130(2024)16-1941-06

文献标志码:A

CHIP and FAT4 expression in colorectal cancer tissue and their clinical significance*

TIAN Yu, HE Shiqian, ZHOU Xiaolian[△]

Department of Gastroenterology, Guiyang First People's Hospital,
Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: Objective To investigate carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP) and FAT atypical cadherin 4 (FAT4) expression in colorectal cancer (CRC) tissue and their clinical significance. **Methods** A total of 92 CRC patients treated in a hospital from May 2018 to May 2020 were selected as the study objects. The expressions of CHIP and FAT4 in CRC tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. Spearman rank correlation analysis showed the correlation between CHIP and FAT4 expression in CRC tissues. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between CHIP and FAT4 expression and survival prognosis of CRC patients. Cox proportional risk model was used to analyze the prognostic factors of CRC patients. **Results** Compared with adjacent tissue, the positive rate of CHIP in CRC tissue was higher [65.22% (60/92) vs. 10.87% (8/92)] and the positive rate of FAT4 was lower [28.26% (26/92) vs. 89.13% (82/92)]. The difference was statistically significant ($\chi^2=63.075, 70.300, P<0.001$). There was a negative correlation between CHIP and FAT4 expression in CRC ($r=-0.781, P<0.001$). The positive rates of CHIP and FAT4 were higher in CRC tissues with TNM stage I to II, high school differentiation and no lymph node metastasis, and the positive rates of CHIP and FAT4 were lower in CRC tissues with TNM stage III, low differentiation and lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The 3-year survival rates of CHIP positive and CHIP negative patients were 48.33% (29/60) and 78.13% (25/32), respectively, and the difference was statistically significant (Log-rank $\chi^2=6.709, P=$

* 基金项目:贵阳市卫生健康局科学技术计划项目(筑卫科合同[2021]7号);贵阳市科技计划项目(筑科合同【2021】43-24号);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwjkj2019-1-125)。

作者简介:田宇,女,副主任医师,主要从事消化肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:123154026@qq.com。

0.010). The 3-year survival rates of FAT4-positive and FAT4-negative patients were 81.25% (13/16) and 53.95% (41/76), respectively, with statistical significance (Log-rank $\chi^2=5.124, P=0.032$). TNM stage III, low differentiation, lymph node metastasis and positive CHIP were risk factors for the prognosis of CRC patients, while positive FAT4 was protective factor. **Conclusion** CHIP expression is increased and FAT4 expression is decreased in CRC tissues. Both expressions are associated with poor clinicopathological features of CRC, which is helpful to evaluate the survival prognosis of CRC patients.

Key words: colorectal cancer; carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein; FAT atypical cadherin 4; prognosis

结直肠癌(CRC)是人类常见恶性肿瘤,2020 年全球 CRC 发病例数达 193 万例,死亡例数达 93 万例^[1]。手术切除联合放化疗是目前 CRC 的首选治疗方式,但仍不能完全避免肿瘤复发和转移^[2]。寻找 CRC 新的肿瘤标志物,对疾病诊治及改善预后意义重大。热休克蛋白 70 羧基末端相互作用蛋白(CHIP)是一种结构保守并具有 E3 泛素连接酶环指结构的辅助伴侣蛋白,参与细胞内蛋白质代谢调节^[3]。有研究表明,CHIP 能够与卵巢肿瘤结构域含蛋白 3 相互作用,稳定葡萄糖调节蛋白 78 的表达,促进肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发生^[4-5]。脂肪非典型钙黏蛋白 4(FAT4)属于 FAT 家族成员,具有钙黏蛋白结构域基序,参与细胞生长、维持细胞上皮基底极性等的调控^[6]。研究表明,FAT4 能够通过抑制经典的 Wnt/ β 连环蛋白信号通路,抑制胃癌、肾癌等多种恶性肿瘤细胞增殖及侵袭,发挥肿瘤抑制效应^[7]。目前 CRC 癌组织中 CHIP、FAT4 的表达及预后意义尚不明确。本研究检测 CRC 中 CHIP、FAT4 表达,探讨两者的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月在本院诊治的 92 例 CRC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)行 CRC 根治术治疗,术后病理确诊为 CRC,同时符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》标准^[8];(2)均为初次就诊,肿瘤原发于结直肠;(3)患者均有完整一般资料、病历资料及随访数据。排除标准:(1)既往有放化疗治疗;(2)合并严重肝功能障碍、肾衰竭和慢阻肺等严重基础疾病;(3)既往有其他恶性肿瘤病史或肿瘤治疗史。本研究通过医院伦理委员会审核,患者和家属对本研究知情并在知情同意书上签字。

1.2 仪器与试剂 石蜡组织切片机购自德国徕卡公司,型号 RM2235。显微镜购自日本奥林巴斯公司,型号 DX31。CHIP、FAT4 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,货号为 ab134064、ab130076。免疫组化染色试剂盒购自百奥莱博生物科技有限公司,货号 KFS016。

1.3 免疫组化染色 将 CRC 组织和癌旁组织经 10% 福尔马林缓冲液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μ m 层厚切片,65 $^{\circ}$ C 烤片 60 min,脱蜡缓冲液中 76 $^{\circ}$ C 4 min,3 遍。95 $^{\circ}$ C 8 min 抗原热修复,3%过氧化氢室

温孵育 4 min,一抗室温孵育 2 h,二抗室温孵育 1 h,滴加 100 μ L DAB 显色 5 min 后,滴加 100 μ L 苏木素孵育 5 min,分化返蓝后,85%、95%和 100%梯度酒精脱水,每次 10 min。中性树胶封片后镜下观察染色情况。染色结果由两位病理科医师共同阅片,意见不一致时由病理科主任医师阅片评估。CHIP、FAT4 阳性判读标准:根据染色强度和阳性百分率评分的乘积,<2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。染色强度:无染色 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分。阳性百分率评分:<10%为 0 分,10%~30%为 1 分,>30%~50%为 2 分,>50%为 3 分。每个切片选取 5 个高倍镜视野($\times 200$)进行评估,结果取平均值。

1.4 随访 CRC 患者从手术日起作为随访起点,每 3~6 个月门诊随访 1 次,根据查体及影像学检查结果,记录患者生存时间,肿瘤复发转移及死亡原因等,随访截止时间是 2023 年 6 月 1 日。随访终点为到达本研究的随访截止时间或患者出现因 CRC 导致的死亡事件的发生。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间采用 χ^2 检验比较。相关性采用 Spearman 秩相关分析。Kaplan-Meier 生存分析 CHIP、FAT4 表达与患者生存预后的关系。采用 COX 回归分析影响 CRC 患者生存预后的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 组织、癌旁组织中 CHIP、FAT4 表达 CRC 组织中 CHIP 染色位于细胞质和细胞膜,癌旁组织中 FAT4 染色位于细胞质和细胞膜。见图 1。相比于癌旁组织,CRC 组织中 CHIP 阳性率较高[65.22% (60/92) vs. 10.87% (8/92)],FAT4 阳性率较低[28.26% (26/92) vs. 89.13% (82/92)],差异有统计学意义($\chi^2=63.075, 70.300, P<0.001$)。CRC 组织中 CHIP 与 FAT4 表达呈负相关($r=-0.781, P<0.001$)。

2.2 不同临床病理特征的 CRC 组织中 CHIP、FAT4 表达比较 与 TNM 分期 I~II 期、高中分化、无淋巴结转移的 CRC 组织中 CHIP、FAT4 阳性率比较, TNM 分期 III 期、低分化程度及有淋巴结转移的 CRC 组织中 CHIP 阳性率较高,FAT4 阳性率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

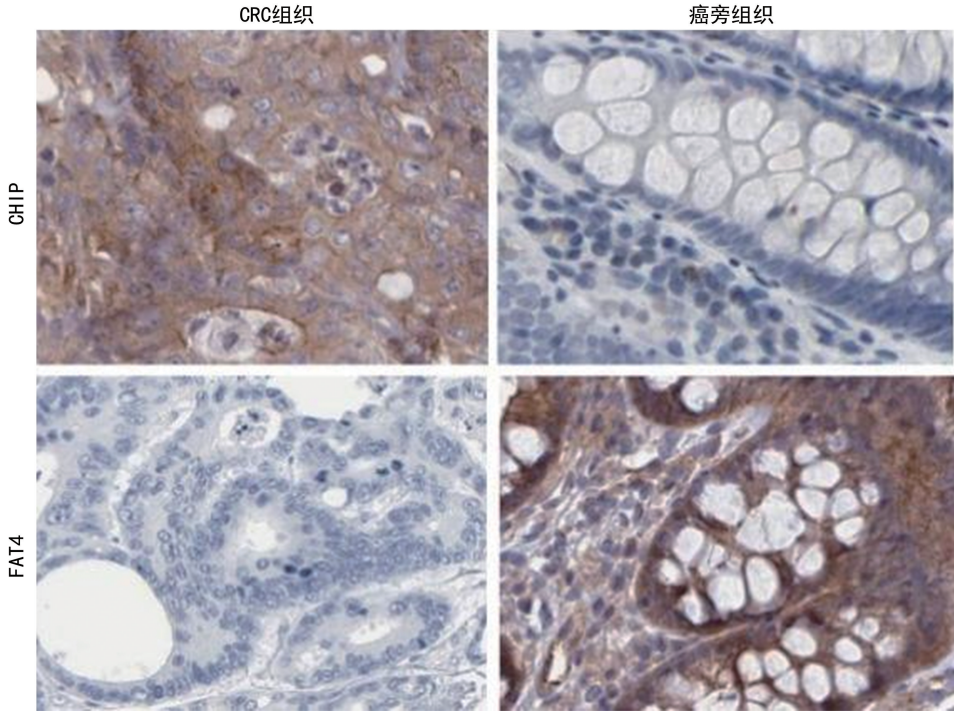


图 1 CRC 组织、癌旁组织中 CHIP、FAT4 表达(免疫组化,×200)

表 1 不同临床病理特征的 CRC 组织中 CHIP、FAT4 表达比较[n(%)]

参数	<i>n</i>	CHIP 阳性	χ^2	<i>P</i>	FAT4 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			1.455	0.228		2.528	0.112
<60	41	24(58.54)			15(36.59)		
≥60	51	36(70.59)			11(21.57)		
性别			1.783	0.182		0.998	0.318
男	49	35(71.43)			16(32.65)		
女	43	25(62.50)			10(23.26)		
病理类型			0.404	0.525		1.947	0.163
腺癌	53	36(67.93)			12(22.64)		
黏液腺癌及其他	39	24(61.54)			14(35.90)		
肿瘤位置			0.905	0.342		1.443	0.230
结肠	55	38(69.09)			13(23.64)		
直肠	37	22(59.46)			13(35.14)		
肿瘤分化程度			10.296	0.001		6.628	0.010
高中分化	54	28(51.85)			14(25.93)		
低分化	38	32(84.21)			2(5.26)		
TNM 分期			5.083	0.024		5.351	0.021
I ~ II 期	64	37(57.81)			15(23.44)		
III 期	28	23(82.14)			1(3.57)		
淋巴结转移			10.279	0.001		5.351	0.001
有	28	25(89.29)			1(3.57)		
无	64	35(54.69)			15(23.45)		

2.3 Kaplan-Meier 生存分析 CHIP、FAT4 表达与患者生存预后的关系 92 例 CRC 患者中,3 年内死亡 38 例,3 年生存率为 58.70%(54/92)。CHIP 阳性和

CHIP 阴性患者 3 年生存率分别为 48.33%(29/60), 78.13%(25/32), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.709, P=0.010$)。FAT4 阳性和 FAT4 阴性患者 3

年生存率分别为 81.25%(13/16),53.95%(41/76),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=5.124, P=0.032$)。见图 2。

2.4 COX 回归分析影响 CRC 患者生存预后的因素 以预后为因变量(1=死亡,0=生存,t=时间),

单因素和多因素 COX 回归分析结果,TNM 分期Ⅲ期、低分化程度、有淋巴结转移、CHIP 阳性是影响 CRC 患者预后的危险因素,FAT4 阳性是预后的保护因素。见表 2、3。

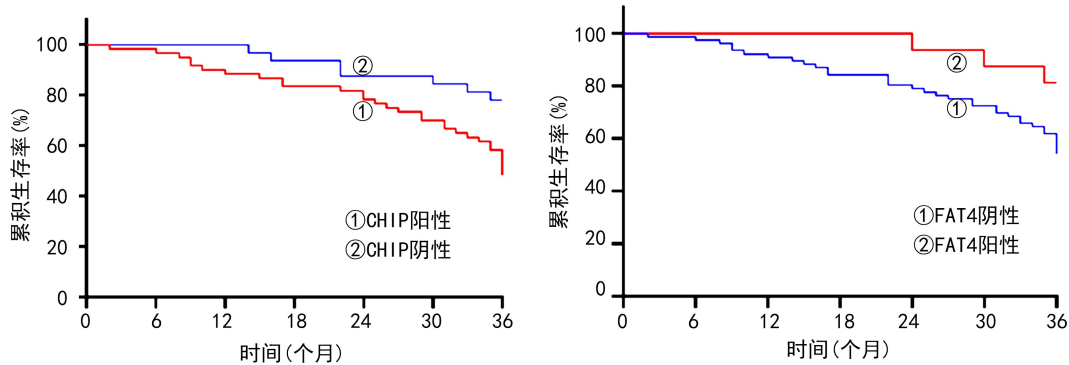


图 2 CHIP、FAT4 表达对 CRC 患者生存预后的影响

表 2 单因素 COX 回归分析 CRC 预后影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	1= ≥ 60 岁,0= <60 岁	0.132	0.279	0.230	0.634	1.139	0.668~1.854
性别	1=男,0=女	0.186	0.293	0.384	0.528	0.890	0.464~1.473
病理类型	1=腺癌,0=黏液腺癌及其他	0.305	0.327	0.852	0.343	0.732	0.391~1.415
肿瘤位置	1=结肠,0=直肠	0.241	0.135	3.187	0.105	1.273	0.977~1.678
肿瘤分化程度	1=低分化,0=高中分化	0.272	0.109	6.227	<0.001	1.313	1.060~1.625
肿瘤 TNM 分期	1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期	0.362	0.109	11.030	<0.001	1.436	1.160~1.778
淋巴结转移	1=有,0=无	0.313	0.104	9.058	<0.001	1.368	1.115~1.677
CHIP	1=阳性,0=阴性	0.288	0.097	8.815	<0.001	1.334	1.103~1.613
FAT4	1=阳性,0=阴性	-0.279	0.086	10.525	<0.001	0.757	0.639~0.895

表 3 多因素 COX 回归分析 CRC 预后影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤分化程度	0.270	0.108	6.250	<0.001	1.310	1.060~1.619
肿瘤 TNM 分期	0.359	0.112	10.274	<0.001	1.432	1.150~1.783
淋巴结转移	0.311	0.105	8.773	<0.001	1.365	1.111~1.677
CHIP	0.276	0.092	9.000	<0.001	1.318	1.100~1.578
FAT4	-0.263	0.079	11.083	<0.001	0.769	0.658~0.897

3 讨 论

CRC 是我国常见的恶性肿瘤,随着我国社会经济的发展及饮食习惯的改变,CRC 的发病率有逐渐升高的趋势^[1]。虽然近年来腔镜及 CRC 早期筛查的普及一定程度上促进了早期 CRC 的诊治,但仍有部分病例发现时已处于晚期,即使经积极手术、化疗及靶向治疗等综合治疗后,患者预后仍然较差^[9]。深入研究 CRC 的发病机制,寻找能够评估不同 CRC 患者预后差异的肿瘤标志物,对于肿瘤个体化治疗,改善患者临床预后具有重要意义。

CHIP 又称为 STUB1,编码基因位于 16p13.3,

具有招募泛素结合酶 E2 的 U-盒结构域,能与热休克蛋白 70、热休克蛋白 90 相互作用,促进下游蛋白泛素化降解,参与细胞凋亡、衰老、免疫、神经系统疾病等多种病理生理过程^[10]。据研究报道,乳腺癌中 CHIP 能够泛素化降解干扰素 γ 受体 1,抑制 Jacus 相关激酶 1 复合物的形成和激活,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[11]。本研究中,CRC 中 CHIP 表达上调,与较差的临床病理特征有关,提示 CHIP 促进 CRC 的恶性进展。肿瘤中 CHIP 的表达受非编码 RNA 网络的复杂调控。有研究发现,环状 RNA SHKBP1 能够作为分子海绵吸收结合微小 RNA-582-3p,上调 CHIP 和

血管内皮生长因子的表达,抑制热休克蛋白 90 的泛素化降解,促进肿瘤细胞的增殖及血管生成^[12]。本研究中 CRC 组织中 CHIP 阳性率为 65.22%,结果略低于既往学者报道的 CRC 中 CHIP 阳性率 72.04%^[13]。原因可能是 CHIP 阳性染色的强度和面积判断的标准不同,导致 CHIP 阳性评估结果的差异。研究表明,CHIP 能够通过直接与 M2 型丙酮酸激酶相互作用,促进 M2 型丙酮酸激酶的磷酸化激活及核转位,引起 c-myc 等致癌基因和糖酵解相关基因如葡萄糖转运蛋白 1 等的反式激活,增强葡萄糖摄取和乳酸生成,促进 CRC 肿瘤细胞的增殖和转移^[14]。本研究中,CHIP 阳性的 CRC 患者生存预后较差。分析其原因,CHIP 作为一种促癌基因能够促进肿瘤抑制因子与 PTEN, p53 相互作用,促进 PTEN, p53 泛素化和蛋白酶体降解,激活 AKT 和撕裂原活化蛋白激酶通路,导致 CRC 肿瘤细胞术后的恶性增殖和侵袭转移^[13]。临床研究证实,CHIP 还可以通过促进半乳糖凝集素 1 的泛素化和蛋白酶体降解促进 CRC 的转移,导致患者不良预后,是新的 CRC 预后评估的肿瘤标志物^[15]。

FAT4 属于钙黏蛋白基因超家族的成员,是果蝇脂肪组织的 4 种人类同源物之一,编码脂肪非典型钙黏蛋白,维持细胞极性、肾脏发育及细胞凋亡的调控^[16]。有研究报道,胃癌、肝癌等消化道恶性肿瘤中 FAT4 表达下调,促进肿瘤细胞的增殖及淋巴结迁移,导致患者不良预后^[16-17]。本研究中,CRC 组织中 FAT4 表达降低,与患者不良临床病理特征有关,提示 FAT4 在 CRC 中作为一种肿瘤抑制因子,其表达降低促进 CRC 肿瘤的恶性进展。CRC 组织中 FAT4 的表达受多种机制调控。有学者报道,CRC 组织中微小 RNA-106b-5p 的表达上调,FAT4 的表达下调,其通过靶向抑制 FAT4 的表达,促进 CRC 肿瘤细胞的增殖并抑制凋亡^[18]。另有研究表明,胃癌中 FAT4 的转录起始位点上游启动子区的 CpG 岛存在过度甲基化的现象,导致 FAT4 的表达沉默,促进肿瘤迁移、侵袭能力增强和肿瘤血管淋巴管转移,而通过 DNA 去甲基化剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷抑制 FAT4 基因甲基化水平后,肿瘤细胞的侵袭和转移等恶性生物学行为明显受到抑制^[19]。本研究中,FAT4 阳性 CRC 患者生存预后较好,提示 CRC 中 FAT4 的表达有助于评估患者的生存预后。分析其原因,CRC 组织中 FAT4 的表达能够通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,促进自噬及上皮间质转化的发生,抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移和增殖^[20]。有学者证实,FAT4 的过表达能与 β -连环蛋白结合并拮抗其核定位,促进 β -连环蛋白的磷酸化降解,抑制程序性死亡因子配体 1 的转录并促进其泛素化降解,增强细胞毒性 T 淋巴细胞的活化和肿瘤微环境浸润,发挥肿瘤抑制效应,是潜在的肿瘤治疗靶点^[21]。本研究

中,CRC 组织中 CHIP 与 FAT4 表达呈负相关,提示两者在 CRC 的肿瘤进展中可能存在调控关系。有研究报道,肿瘤中 CHIP 的表达上调能够激活核因子 κ B 信号通路,进而磷酸化激活蛋白酶体 20S 亚单位 β_4 ,促进下游 FAT4 降解,导致肿瘤细胞上皮间质转化及肿瘤侵袭转移的发生^[22]。但两者之间具体作用机制有待今后进行深入研究。

综上所述,CRC 组织中 CHIP 表达升高,FAT4 表达降低,CHIP、FAT4 表达与患者较差的临床病理特征有关,均发挥促进 CRC 肿瘤进展的作用。临床医生可根据 CRC 组织中 CHIP、FAT4 的表达,结合传统的 TNM 分期及肿瘤分化程度等临床病理特征,评估 CRC 患者的生存预后。本研究未能对两者在 CRC 中的分子机制进行研究,有待今后进行基础实验,进一步研究两者的临床意义。

参考文献

- [1] SINICROPE F A. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386 (16): 1547-1558.
- [2] KOTANI D, OKI E, NAKAMURA Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer[J]. Nat Med, 2023, 29(1): 127-134.
- [3] YAO D, ZHANG S, HU Z, et al. CHIP ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating necroptosis and inflammation[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (23): 25564-25577.
- [4] ZHANG P, LI C, LI H, et al. Ubiquitin ligase CHIP regulates OTUD3 stability and suppresses tumour metastasis in lung cancer[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(11): 3177-3195.
- [5] GOHNO T, HANAMURA T, KUROSUMI M, et al. One DNA methylation regulates CHIP gene expression of human breast cancer and predicts recurrence[J]. Anticancer Res, 2022, 42(2): 759-766.
- [6] WANG N, ZHU L, WANG L, et al. Identification of SHCBP1 as a potential biomarker involving diagnosis, prognosis, and tumor immune microenvironment across multiple cancers[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20(1): 3106-3119.
- [7] MAO W, ZHOU J, HU J, et al. A pan-cancer analysis of FAT atypical cadherin 4 (FAT4) in human tumors[J]. Front Public Health, 2022, 10(1): 969070.
- [8] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106.
- [9] OGUNWOB I O, MAHMOOD F, AKINGBOYE A. Biomarkers in colorectal cancer: current research and future prospects[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5311-5320.
- [10] CHAKRABORTY A, EDKINS A L. CHIP: a co-chaperone for degradation by the proteasome and lysosome[J]. Subcell Biochem, 2023, 101(1): 351-387.
- [11] APRIAMASHVILI G, VREDEVOOGD(下转第 1951 页)

• 论 著 •

血清凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系*

白娟¹, 杨蓉², 贺外信^{2△}

延安市人民医院; 1. 急诊科; 2. 重症医学科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨血清凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月该院收治的脓毒症患者 117 例作为观察组,另选取同期在该院的体检健康志愿者 42 例作为对照组。脓毒症患者根据病情程度分为普通脓毒症组(60 例)、脓毒性休克组(57 例)。观察组根据治疗 90 d 后的预后情况分为死亡组和存活组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 TAT、sFlt-1 水平。通过 Logistic 回归分析脓毒症患者死亡的影响因素并建立基于 TAT、sFlt-1 的脓毒症患者预后预测模型,受试者工作特征(ROC)曲线分析指标对脓毒症患者死亡的预测价值。结果 观察组血清 TAT[(12.59±5.35)ng/mL]、sFlt-1[(28.58±4.05)ng/mL]水平高于对照组[分别为(2.65±0.88)ng/mL、(16.50±3.60)ng/mL],差异有统计学意义($t=19.386, 17.065, P<0.001$)。脓毒性休克组血清 TAT[(15.09±4.99)ng/mL]、sFlt-1[(30.45±3.30)ng/mL]水平高于普通脓毒症组[分别为(10.22±4.57)ng/mL、(26.81±3.92)ng/mL],差异有统计学意义($t=5.503, 5.429, P<0.001$)。死亡组脓毒性休克占比、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、血乳酸、降钙素原、TAT、sFlt-1 水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脓毒性休克、SOFA 评分增加、APACHEⅡ评分增加和血乳酸、TAT、sFlt-1 升高为脓毒症患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,预测模型预测脓毒症患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.947,大于病情程度、SOFA 评分、APACHEⅡ评分、血乳酸、TAT、sFlt-1 单独预测的 AUC($Z=6.525, 4.414, 4.835, 3.787, 3.956, 3.507, P<0.001$)。结论 脓毒症患者血清 TAT、sFlt-1 水平升高与病情进展和预后不良密切相关,且基于 TAT、sFlt-1 建立的预测模型对脓毒症患者死亡有较高的预测价值。

关键词:脓毒症; 凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.006

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2024)16-1946-06

文献标志码:A

Relationship between serum thrombin-antithrombin Ⅲ complex and soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels and prognosis in patients with sepsis*

BAI Juan¹, YANG Rong², HE Waixin^{2△}

1. Department of Emergency; 2. Department of Critical Care Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum thrombin-antithrombin Ⅲ complex (TAT) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels and the progression and prognosis of sepsis patients. **Methods** A total of 117 patients with sepsis admitted to the hospital from January 2021 to May 2023 were selected as the observation group, and 42 healthy volunteers in the hospital during the same period were selected as the control group. Patients with sepsis were divided into ordinary sepsis group (60 cases) and septic shock group (57 cases). The observation group was divided into death group and survival group according to the prognosis after 90 days of treatment. Serum TAT and sFlt-1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Logistic regression was used to analyze the death influencing factors of sepsis patients, and a prognostic prediction model of sepsis patients based on TAT and sFlt-1 was established. The predictive value of receiver operating characteristics (ROC) curve analysis indexes for the death of sepsis patients was evaluated. **Results** The levels of TAT[(12.59±5.35) ng/mL] and sFlt-1[(28.58±4.05) ng/mL] in the observation group were higher than those in the control group [(2.65±0.88) ng/mL and (16.50±3.60) ng/mL, re-

* 基金项目:陕西省科协青年人才托举计划项目(20190306)。

作者简介:白娟,女,副主任医师,主要从事急诊医学研究。△ 通信作者, E-mail:105714097@qq.com。